WIRKUNG VON H_1H_2 - REZEPTORANTAGONISTEN AUF PROPANIDID - NARKOSEN (KREISLAUFREAKTIONEN UND ALLGEMEINE KLINISCHE NEBENWIRKUNGEN)

Franz Heistracher

1979

Aus der Anaesthesieabteilung
(Vorstand: Prof.Dr.med.A.DOENICKE)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof.Dr.med.F.HOLLE)

WIRKUNG VON H_1H_2 - REZEPTORANTAGONISTEN AUF PROPANIDID - NARKOSEN (KREISLAUFREAKTIONEN UND ALLGEMEINE KLINISCHE NEBENWIRKUNGEN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Heistracher
aus
Teisendorf

München 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.A.DOENICKE
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.F.HOLLE
Dekan:	Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
II.	Methode und Material	2
III.	Ergebnisse	12
IV.	Diskussion	23
V.	Zusammenfassung	26
VI.	Literaturverzeichnis	28

I. EINLEITUNG

Die in der Anaesthesie benutzten Substanzen führen mehr oder weniger häufig zu anaphylaktoiden Reaktionen (7, 14, 16). Man versteht darunter Unverträglichkeiten, die mit unterschiedlicher Stärke auftreten und klinisch von echten anaphylaktischen Reaktionen nicht zu unterscheiden sind.
Für Propanidid sind solche Reaktionen ausführlich beschrieben worden (1, 4, 10, 17).
Dabei handelt es sich vorwiegend oder ausschließlich um eine histaminbedingte Reaktion (12, 15).
In früheren Zeiten wurde versucht diese teilweise lebensbedrohenden Nebenwirkungen durch Prämedikation mit einem Antihistaminikum zu blockieren.
Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Histamin seine Wirkung im Körper an zwei verschiedenen Stellen ausübt, den sogenannten H_1- und H_2-Rezeptoren.
Die klassischen Antihistaminika blockieren lediglich die H_1-Rezeptorwirkung und können deshalb nur einen Teil der Histaminwirkung verhindern.
Mit der Entwicklung der sogenannten H_2-Rezeptorantagonisten (2, 3, 13) ergab sich die Hoffnung die histaminartigen anaphylaktoiden Reaktionen nach Gabe von H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten vollständig zu verhindern (9, 19).
In der vorliegenden Arbeit wurde Propanidid als Modell für histaminliberierende Substanzen gewählt (6, 15) und versucht diese Wirkung durch Vorgabe von H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten zu blockieren.
Mögliche zentrale Nebenwirkungen dieser Prämedikation und ihr Einfluß auf eine Propanididnarkose, die durch EEG-Ableitungen und psychodynamische Tests ermittelt wurden, sind Gegenstand einer anderen Dissertation (BARTH 1979).
Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Kreislaufreaktionen und die allgemeinen klinischen Nebenwirkungen der Prämedikation auf eine Propanididnarkose zu ermitteln.

II. METHODE UND MATERIAL

32 gesunde männliche Studenten im Alter von 19 bis 35 Jahren (Mittel 26 Jahre) nahmen vom 9. - 31.Januar 1979 an der Untersuchung teil. Sie wurden entsprechend einem Randomisierungsplan in zwei Gruppen eingeteilt.
Gruppe A bekam in folgender Reihenfolge Placebo (NaCl) - Propanidid - H_1-H_2-Rezeptorantagonisten - Propanidid gespritzt.
Gruppe B wurde in folgender Reihenfolge H_1-H_2-Rezeptorantagonisten - Propanidid - Placebo (NaCl) - Propanidid verabreicht.
Alle Injektionen erfolgten intravenös.
Bei jedem Probanden wurde vor Beginn des Experimentes von einem Facharzt für Anaesthesie eine ausführliche Anamnese unter besonderer Berücksichtigung allergischer Vorreaktionen erhoben. Alle Probanden wurden über Umfang und Ziel des Experimentes aufgeklärt. Die Reihenfolge, in der die Medikamente injiziert wurden, war ihnen aber nicht bekannt.
Zur Versuchsdurchführung erschienen die Probanden während des Vormittags und frühen Nachmittags nüchtern.
Etwa 30 Minuten vor Beginn des jeweiligen Versuchs und ca. 30 Minuten nach seiner Beendigung absolvierten die Versuchspersonen in gleicher Reihenfolge einen Befindlichkeitstest, den d2-Test, den Zahlensymboltest und den KLT-Test. Alle Probanden erhielten die gleichen Testaufgaben, beim Zahlensymboltest und beim KLT-Test wurden zu den Testzeitpunkten verschiedene Formblätter mit gleichem Schwierigkeitsgrad ausgefüllt um Lerneffekte auszuschließen.

Die Versuchspersonen ruhten während der Versuchsdauer flach auf dem Rücken, der Kopf war durch ein Kissen leicht angehoben. Zu Versuchsbeginn wurden die Probanden aufgefordert sich körperlich und geistig weitgehend zu entspannen.

Die Registrierung der polygraphischen Meßgrößen erfolgte mit einem 8-Kanal EEG-Gerät der Firma Beckman^R.
Die Versuchsdurchführung erfolgte in einem geräuscharmen, schwach abgedunkelten, mit durchschnittlich 22 ^oC gleichmäßig

temperierten Raum. Nach Adaptation an die Meßgeräte wurde das EEG - Gerät in Betrieb gesetzt. Nach Eichung desselben wurde der Proband aufgefordert für die gesamte Versuchsdauer die Augen geschlossen zu halten.

Das EEG wurde auf Kanal 1 - 4 durch mit Kollodium auf die Kopfhaut geklebte Elektroden abgeleitet. Kanal 5 stellte das Okulogramm dar. Kanal 6 blieb unbesetzt. Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte durch Aufzeichnung des EKG auf Kanal 7, die Atemfrequenz wurde mit einem Thermofühler registriert und auf Kanal 8 festgehalten.
Die Atemfrequenz wurde während des Versuchs kontinuierlich gemessen, Puls und Blutdruck im Intervall. Jeweils während der ersten 10 Minuten nach Injektion eines Medikamentes wurden Puls und Blutdruck minütlich gemessen und registriert, danach alle 5 Minuten.

Der Beginn des Versuches wurde auf min -16 festgelegt.
Ca. 6 - 8 min danach wurde jedem Probanden Atropinsulfat (0,5mg) i.v. gespritzt (min -10 bis -8).
Zwischen min -6 und -4 erfolgte eine Befragung über das augenblickliche Befinden des Probanden. Von min -2 1/2 bis 0 wurde entsprechend dem Randomisierungsplan entweder Placebo (NaCl) oder H_1-H_2-Rezeptorantagonisten injiziert. Die Injektionszeit für H_1-Rezeptorantagonist (0,1 mg/kg KG Dimetinden - Fenistil^R) betrug 30 sec, unmittelbar anschließend erfolgte die Injektion von H_2-Rezeptorantagonist (5mg/kg KG Cimetidine - Tagamet^R) während 120 sec.
Bei den Versuchspersonen 2 und 3 erfolgte die Injektion von H_1-Rezeptorantagonist in 120 sec, die H_2-Rezeptorantagonist-injektion in 30 sec.
Die Injektionszeit des Placebo (NaCl) betrug 150 sec.
Bei min +10 bis +12 erfolgte wiederum eine Befragung nach eventuell aufgetretenen Symptomen (Abb. 2).
Von min +29 bis +30 wurde Propanidid (7 mg/kg KG - Epontol^R) gespritzt. 10 bis 12 min später wurde erneut befragt.
Von min +57 1/2 bis +60 erfolgte wiederum die Injektion von

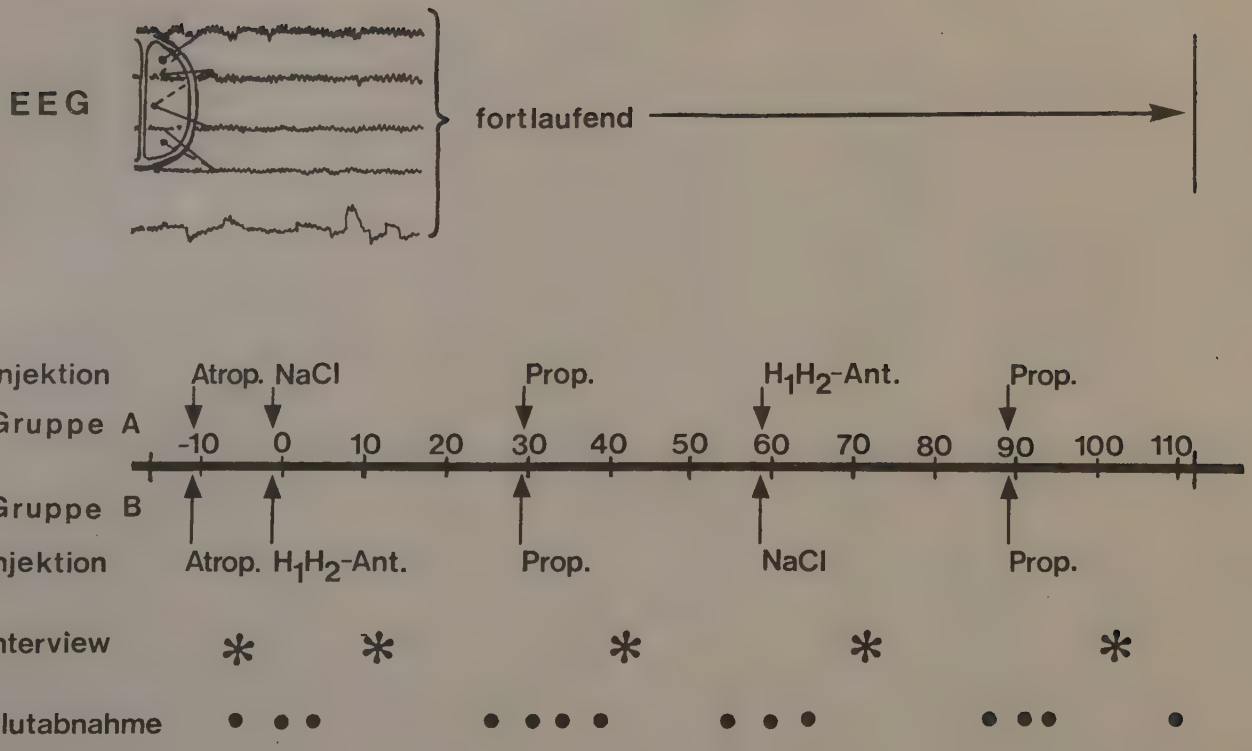


Abb.1
Schema der Versuchsdurchführung

Symptome	vor H_1-H_2-Ant. Placebo	nach H_1-H_2-Ant. Placebo	nach Prop.1	nach H_1-H_2-Ant. Placebo	nach Prop.2
Etwas Besonderes	Kribbelt leicht				
Metall. Geschmack					
Speichelsekretion					
Halsenge					
Magendruck/Übelkeit					
Sodbrennen					
Kolik/Stuhldrang					
Hitzegefühl/Flush			mäßig		
Erythem/Gesichtsschwellung					
Juckreiz/Brennen/Quaddeln			Oberarm, Kurz		
Ohrensausen/Kopfdruck					
Kopfschmerz					
Kater					
Niesen/Schneuzen					
Verstopfte Nase					
Bronchospasmus/Atemnot					
Husten					
Verschwommenes Sehen					
Flimmern					
Feuchte Augen					
Lidschwellung					
Komisches Gefühl/Schwindel					
Schwitzen					
Müdigkeit		leichte Müdigkeit	noch leicht	läßt nach	
Angst/Herzklopfen					
Harndrang/Genitalerwärmung					
Kreuzschmerzen					
Körperschwere/Beinschwere		leicht	nicht mehr		
Sonstiges			Hyperventilation		leichte Myoclonie

Abb.2
Fragebogen zur Feststellung eventuell aufgetretener Symptome (Versuchsperson 13)

Placebo (NaCl) oder H_1-H_2-Rezeptorantagonist.
Ebenfalls 10 bis 12 min später wurde nach eventuellem Auftritt von Symptomen gefragt. Von min +89 bis +90 erfolgte die zweite Propanidid-Injektion, 10 bis 12 min später die letzte Befragung. Das EEG wurde kontinuierlich über die gesamte Versuchsdauer (min -16 bis +112) registriert. Blut zur Histaminbestimmung wurde entsprechend dem Versuchsplan abgenommen (Schema der Versuchsdurchführung Abb. 1). Das Blut wurde unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert, tief gefroren und zur weiteren Aufarbeitung an Prof.Dr.W.LORENZ, Marburg geschickt.

Aufzeichnungsstörungen, die sich bei Blutabnahmen, Bewegungen der Probanden und zwischenzeitlichem Öffnen der Augen während des Versuches ergaben, wurden schriftlich vermerkt und gekennzeichnet. Die Zufuhr der Medikamente und die Überwachung des Versuchs erfolgten durch einen Facharzt für Anaesthesie.

Die 32 polygraphischen EEG-Kurven wurden nach Versuchsende mittels bestimmter Schemata ausgewertet. Die Auswertung von Puls und Blutdruck erfolgte nach statistischen Methoden.
Die während des Versuches erfaßten allgemeinen klinischen Nebenwirkungen wurden gesammelt und tabellarisch für jede Gruppe zusammengestellt.
Puls und Blutdruck wurden auf einem speziellen Protokollbogen, in den auch die EEG-Merkmale eingetragen wurden, vermerkt. (Abb.3) Nach Gruppe A und B getrennt wurden die Blutdruck- und Pulswerte einzeln in Diagramme eingetragen, und die statistischen Werte errechnet. Auch die Befindlichkeitsveränderungen während des gesamten Versuches wurden erfaßt und entsprechend Gruppe A und B in Tabellen festgehalten. Ferner wurde registriert bei welchen Probanden es einige Tage nach dem Versuch zur Phlebitis der Injektionsvene der benutzten Pharmaka gekommen war.

t* /40 sec.	Vig.	RAB	LAB	MV	V	K	σ	♂	♀
	A1	3	3						
16	1	2	2						
	1	4	2						1
	1		5						
18	1	3	2						
	0	5							
	0	6							
20	1		6						
	1		8						
	1		7						
22	1	4	4						
	1	4	4						
	1		6						1
24	1		10						
	1		8						
	1		8						
26	1		10						
	1		7						
	1		4						
28	1		5						
	1		7						
Typ. I 30	1		4	2					1
	C1	2	3				4		
	D2						10		
	2						10		
32	E0						10		
	D2						10		
	2						10		
34	0						10		
	C1		3			2	10		
	0		5			2	10		
36	B2		6			1	10		
	1		4			1	8		
	1		5				8		
38	0		8			2	7		
	2		6			1	7		
	1		8				3		
40	A2		8			2	1		
	B1		8				5		
	A1	3	3				4		
42	1		10				4		
	1		10				4		
	1		10				3		
44	1		8				1		
	1		8				1		
	1		6				1		
46	1		7				1		
			5				1		

t/ min	Herz-schlag-frequenz	Atm.	Sonst. RR
16			
17			
18			
19			
20	72		115/75
21			
22			
23			
24			
25	69		120/75
26			
27			
28			
29			
30	102		110/75
31	114		110/70
32	90		110/75
33	95		110/80
34	88		115/80
35	83		115/80
36	84		115/75
37	74		115/75
38	70		115/75
39	70		115/75
40	77		115/75
41			
42			
43			
44			
45	70		115/75
46			
47			

Abb.:3
Protokollbogen: Versuchsperson 10 16.1.1979
Die Werte wurden durch visuelle Auswertung
der polygraphischen Kontrollkurven ermittelt

Statistische Auswertungsmethode

Die Errechnung der statistischen Werte erfolgte über folgende Formeln:

Die arithmetischen Mittelwerte wurden errechnet aus:

(1) $$M_x = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i}{N}$$ und

(2) $$M_x = \frac{\sum_{k} x_k f_k}{N}$$

dabei bedeuten

M_x = arithmetisches Mittel aller Werte x

$\sum_{i=1}^{N}$: alle x-Werte mit dem Index i von i=1 bis i=N sollen addiert werden

N = Anzahl der Werte/Versuchspersonen

$x_k f_k$ = die Trefferzahl (x_k) wird mit den jeweils auf sie entfallenden Häufigkeiten (f_k) multipliziert

Die Standardabweichung ergab sich aus:

(3) $$s = + \sqrt{\frac{\sum (x_i - M_x)^2}{N-1}}$$

Dabei bedeuten

s = Standardabweichung

$(x_i - M_x)$ = Abweichung der Einzelwerte x vom Mittelwert M

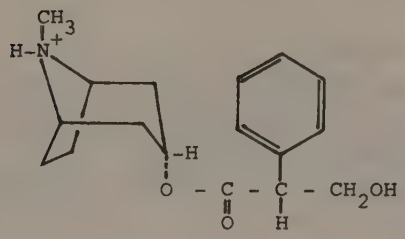
(N - 1) = sog. "Freiheitsgrad", das ist die Zahl der voneinander unabhängigen Beobachtungen

Verwendete Pharmaka

1. Atropin

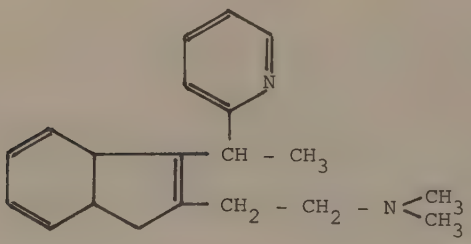
Als Prämedikation bei allen 32 Versuchen wurde den Probanden Atropin (0,5 mg) intravenös injiziert.

Atropin - ein Alkaloid - hemmt die Wirkung des am parasympathischen Nervenende freigesetzten Acetylcholin. Es wird in der Narkosevorbereitung zur Ausschaltung von Karotissinus- und Vagusreizerscheinungen gegeben.



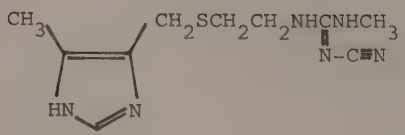
Strukturformel von Atropin

2. Dimetinden - Fenistil^{R}
Es wurde bei 16 Probanden (Gruppe B) vor der ersten Propanididgabe injiziert, bei den 16 anderen Versuchspersonen (Gruppe A) vor der zweiten Propanididinjektion verabreicht.
Dimetinden ist ein Antihistaminikum, das ausschließlich H_1-Rezeptorantagonisten blockiert.



Strukturformel von Dimetinden

3. Cimetidine - Tagamet^{R}
Es stellt einen spezifischen H_2-Rezeptorantagonisten dar.
Bisher wurde Tagamet^{R} hauptsächlich in der Therapie des Ulcus ventriculi und duodeni eingesetzt.
Cimetidine wurde stets unmittelbar im Anschluß an Dimetinden injiziert.

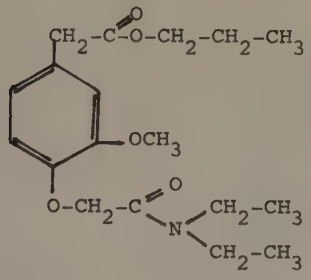


Strukturformel von Cimetidine

4. Propanidid - Epontol^{R}

Es ist das Amin der Phenoxyessigsäure und stellt ein Eugenolderivat dar. Es wird zur i.v. - Kurznarkose sowie zur Narkoseeinleitung verwendet.

Im Versuch wurde es allen 32 Probanden zweimal im Abstand von einer Stunde injiziert (+29. und +89. min).



Strukturformel von Propanidid

5. NaCl

Es wurde als isotonische Lösung 16 Probanden (Gruppe A) vor der ersten Propanididinjektion gespritzt, den anderen 16 Versuchspersonen (Gruppe B) vor der zweiten Propanididinjektion. Es fungierte als Placebo.

III. ERGEBNISSE

1. Untersuchungsergebnisse der Herz-Kreislaufreaktionen

1.1. Blutdruckkurven mit graphischen Darstellungen

Bei den Probanden der Gruppe A kam es weder nach der Gabe von Atropin noch nach Verabreichung der physiologischen Kochsalzlösung bis zur Minute +25 zu einer Blutdruckveränderung gemessen am Ausgangswert bei Minute -15.
Nach Injektion von Propanidid in der +29. bis +30. Minute erfolgte ein generelles Absinken der systolischen Blutdruckwerte um durchschnittlich 30 mm Hg und der diastolischen um ca. 15 mm Hg. Bis zur 35. Minute hatten sich die Werte wieder auf das Ausgangsniveau stabilisiert.
Auch nach der Injektion von H_1-H_2-Rezeptorantagonisten von der +57 1/2. bis +60. Minute entsprachen die Blutdruckwerte bis zur zweiten Propanididinjektion der Ausgangssituation.
Das Blutdruckverhalten nach dieser zweiten Propanididinjektion entsprach dem nach der ersten.
In der +95. Minute war die Ausgangssituation wieder erreicht und veränderte sich bis zum Ende des Versuches nicht mehr.

Die Probanden der Gruppe B zeigten nach den einzelnen Injektionen ein sehr ähnliches Blutdruckverhalten wie die der Gruppe A, das heißt, nach Gabe von Atropin, H_1-H_2-Rezeptorantagonisten und physiologischer Kochsalzlösung zeigte der Blutdruck keine Veränderungen zur Ausgangssituation, während nach Propanidid beide Male sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte deutlich abfielen (Abb.4 und 5).

1.2. Pulskurven mit graphischen Darstellungen

Nach Injektion von Atropin, physiologischer Kochsalzlösung und H_1-H_2-Rezeptorantagonisten kam es weder bei den Versuchspersonen der Gruppe A noch bei denen der Gruppe B zu signi-

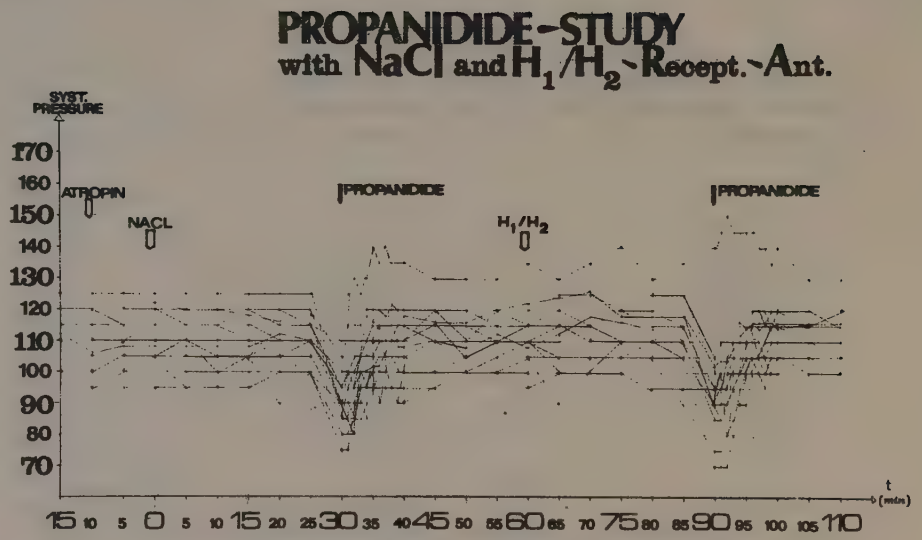


Abb. 4

Graphische Darstellung des systolischen Blutdrucks der 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe A (zuerst Placebo (NaCl))

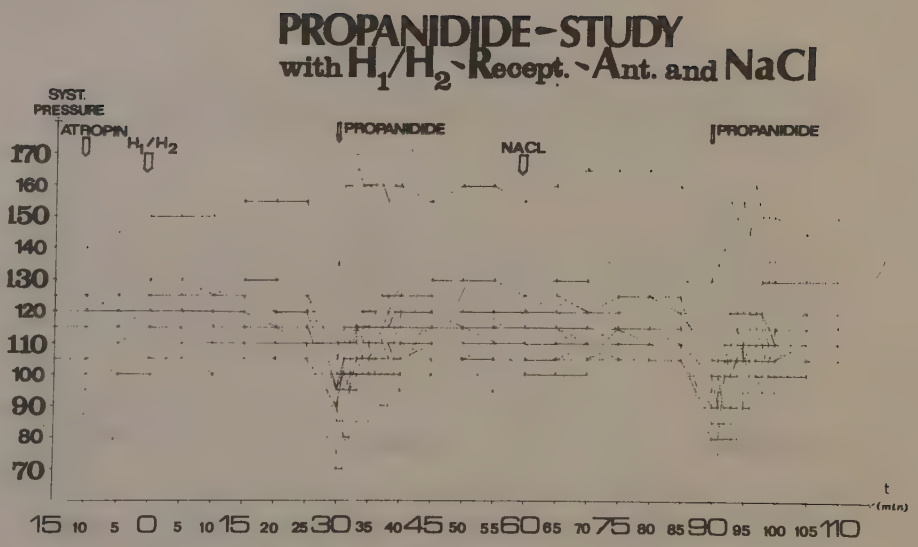


Abb. 5

Graphische Darstellung des systolischen Blutdrucks der 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe B (zuerst H_1-H_2-Rezeptorantagonisten)

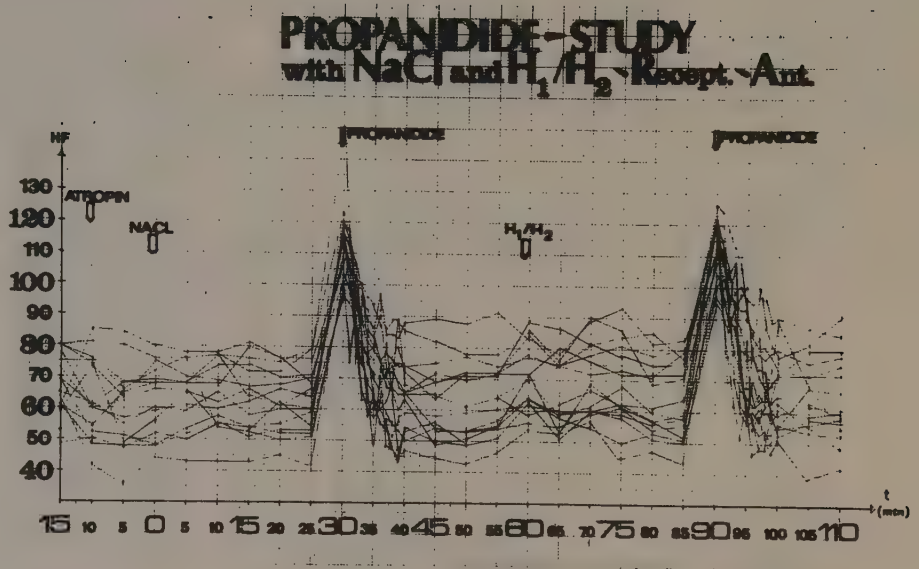


Abb. 6
Graphische Darstellung der Herzfrequenz der 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe A (zuerst Placebo (NaCl))

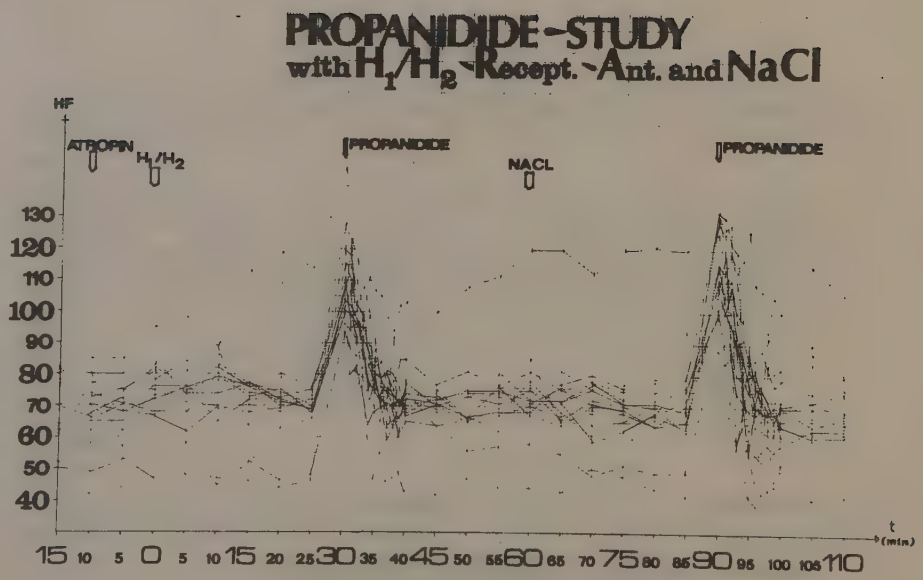


Abb. 7
Graphische Darstellung der Herzfrequenz der 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe B (zuerst H_1-H_2-Rezeptorantagonisten)

fikantem Pulsanstieg oder -abfall. Nach Propanididgabe kam es jeweils regelmäßig zu einer Pulsbeschleunigung von etwa 40 pro Minute gemessen am Ausgangswert.
Die Pulsbeschleunigung, die innerhalb der ersten Minute nach Propanididgabe ihren Höchstwert erreichte, klang während der folgenden 10 Minuten jeweils auf den Ausgangswert ab.

Gruppe A und Gruppe B zeigten, was das Pulsverhalten anbelangt, kein signifikant voneinander differierendes Verhalten (Abb.6 und 7).

2. Untersuchungsergebnisse der allgemeinen klinischen Nebenwirkungen

2.1. Erfassung der anaphylaktoiden Symptome nach Propanidid

Von den Probanden der Gruppe A, die zuerst physiologische Kochsalzlösung bekamen, zeigte sich bei 10 Versuchspersonen nach der NaCl-Gabe eine Rötung des Gesichtes oder des Oberkörpers, bei 5 ein Druckgefühl in Magen, Brust oder Kopf, bei 3 Versuchspersonen Hitzegefühl oder Herzklopfen und bei 4 weiteren histaminbedingte Mißempfindungen.
Nach Gabe von H_1-H_2-Rezeptorantagonisten hatten nur 3 Probanden der Gruppe A Rötungen, 3 Druckgefühl, 2 Herzklopfen, 2 Hitzegefühl und 3 andere Symptome (Tabelle 1).

Von den Probanden der Gruppe B kam es nach der H_1-H_2-Rezeptorantagonisten-Gabe bei 7 Versuchspersonen zu Rötungen, bei 4 zu Druckgefühl, bei 5 zu Herzklopfen, bei 3 zu Hitzegefühl und bei 6 zum Auftreten anderer Symptome.
Nach der Gabe von physiologischer Kochsalzlösung zeigten sich bei 5 Probanden Rötungen, bei 3 kam es zu Druckgefühl, bei 2 zu Hitzewallungen, bei 4 zu Herzklopfen und bei 3 zum Auftreten anderer Mißempfindungen (Tabelle 2).

2.2. Myocloni nach Propanidid

Von den 16 Probanden der Gruppe A kam es nach Gabe von Placebo

PROPANIDIDE-STUDY

Histamine-symptoms after Propanidide (7mg/kg b.w.)

praem.: NaCl and H_1/H_2-Recept.-Ant.

n = 16

Nr. of Volunteers		1	2	4	6	7	11	12	15	18	19	22	24	27	29	31	32	
Flush	after NaCl	+	+		+			+		+		+	+		+	+	+	10
	after H_1/H_2	+													+	+		3
Feeling of pressure	after NaCl				+					+	+	+		+				5
	after H_1/H_2								+			+			+			3
Feeling of heaviness	after NaCl			+						+		+						3
	after H_1/H_2										+			+				2
Sensation of heat	after NaCl			+						+							+	3
	after H_1/H_2											+					+	2
Others	after NaCl			1				1 3	3									4
	after H_1/H_2									1 3					4			3

1 = pharyngeal narrowness
2 = sensation of cold
3 = furry
4 = swelling

H_1 = Dimethindin 0,1mg/kg b.w. (inj.-time 120 sec)

H_2 = Cimetidine 5 mg/kg b.w. (inj.-time 30 sec)

Tabelle 1

Darstellung der anaphylaktoiden Symptome nach Propanidid bei den 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe A (zuerst Placebo (NaCl))

PROPANIDIDE-STUDY

Histamine-symptoms after Propanidide (7mg/kg b.w.)

praem.: H_1/H_2-Recept.-Ant. and NaCl

n = 16

Nr. of Volunteers		3	5	8	9	10	13	14	16	17	20	21	23	25	26	28	30	
Flush	after H_1/H_2		+			+		+					+	+	+		+	7
	after NaCl	+	+				+								+		+	5
Feeling of pressure	after H_1/H_2			+				+		+	+							4
	after NaCl									+	+						+	3
Feeling of heaviness	after H_1/H_2					+						+					+	3
	after NaCl										+						+	2
Sensation of heat	after H_1/H_2		+		+					+	+	+						5
	after NaCl		+								+		+				+	4
Others	after H_1/H_2				4	1 2				1		1					2	6
	after NaCl					2					1 4							3

1 = pharyngeal narrowness
2 = sensation of cold
3 = furry
4 = swelling

H_1 = Dimethindin 0,1mg/kg b.w. (inj.-time 120 sec)

H_2 = Cimetidine 5mg/kg b.w. (inj.-time 30sec)

Tabelle 2

Darstellung der anaphylaktoiden Symptome nach Propanidid bei den 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe B (zuerst H_1-H_2-Rezeptorantagonisten)

PROPANIDIDE-STUDY

Myocloni after Propanidide (7mg/kg b.w.)

praem.: NaCl and H_1/H_2-Recept.-Ant.

n = 16

Nr. of Volunteers	1	2	4	6	7	11	12	15	18	19	22	24	27	29	31	32	
1st appl.										+				+			2
2nd appl.	(+)		+	+			+	+	+	+				+	+	+	10

praem.: H_1/H_2-Recep.-Ant. and NaCl

n = 16

Nr. of Volunteers	3	5	8	9	10	13	14	16	17	20	21	23	25	26	28	30	
1st appl.					+		+						+		+		4
2nd appl.			+	+	+	+	+	+		+				+	+		9

Tabelle 3

Erfassung der myoclonischen Reaktionen nach der ersten und zweiten Propanididgabe der 16 Probanden der Gruppe A (zuerst Placebo (NaCl)) und der Gruppe B (zuerst H_1-H_2-Rezeptorantagonisten)

(NaCl) und anschließender erster Applikation von Propanidid bei 2 zu Myocloni.Nach der zweiten Propanididgabe,der die Injektion von H_1-H_2-Rezeptorantagonisten vorausging,bei 10 Probanden zu Muskelverkrampfungen.
Von den Versuchspersonen der Gruppe B hatten 4 nach der ersten und 9 nach der zweiten Propanididgabe Myocloni.

Die Versuche zeigten,daß die Zahl der Myocloni jeweils nach der zweiten Propanididinjektion wesentlich höher lagen als bei der ersten,unabhängig davon ob mit Placebo (NaCl) oder H_1-H_2-Rezeptorantagonisten prämediziert wurde (Tabelle 3).

Die Einzelwerte der Herzfrequenz und des Blutdruckes sind in den Tabellen 4,5,6 und 7 im ANHANG im Anschluß an das Literaturverzeichnis aufgeführt.

IV. DISKUSSION

Die gegenwärtigen Resultate lassen keinen Zweifel daran, daß während einer anaphylaktischen Reaktion auf Propanidid beim Menschen Histamin in großer Menge freigesetzt werden kann (1, 4, 10, 17).
Während bei normalen gesunden Versuchspersonen durch Propanidid nur geringe Histaminmengen freigesetzt werden, zeigen Patienten mit allergischen Vorerkrankungen eine größere Anfälligkeit (20).
Es ist weiterhin bekannt, daß die Freisetzung des Histamins bei Normalpersonen, die Propanidid verabreicht bekommen, von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig ist (15, 16).
Die klinischen Symptome nach Histaminfreisetzung bei Propanidid können beträchtlich sein und zu schweren, lebensbedrohenden Reaktionen des Kreislaufs führen (4, 7, 14, 20).
Untersuchungen haben gezeigt, daß durch kombinierte Gabe von H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten anaphylaktoide Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen verhindert werden konnten (16).

In der vorliegenden Arbeit wurde Propanidid als Modell ausgewählt, um die Wechselwirkung mit einer H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten-Prämedikation zu prüfen und die Ergebnisse der Wechselwirkungen der einzelnen Medikamente miteinander zu korrelieren.
Um die Kreislaufwirkungen von Propanidid und H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten festzustellen, wurden die Blutdruckwerte und die Herzfrequenz der Probanden während des Versuches in festgesetzten Abständen gemessen.
Durch Histamin hervorgerufene typische, anaphylaktoide Symptome wurden während des Versuchs beobachtet, erfragt und registriert.
Um eine vergleichbare Wirkung zu erreichen, wurden alle verwendeten Medikamente bei allen Probanden mit gleicher Injektionsgeschwindigkeit verabreicht (Ausnahme: Proband 2 und 3; siehe Kapitel II).

Die Wirkung von Propanidid und H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten auf das Kreislaufverhalten sowie das Auftreten anaphylaktoider Reaktionen konnten bei den Versuchspersonen in drei verschiedenen Phasen untersucht werden.
Die Probanden der Gruppe A standen von min +29 bis min +57 1/2 unter einer reinen Propanididwirkung.
Die Versuchspersonen der Gruppe B standen min 0 bis min +29 unter der ausschließlichen Wirkung von H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten, während sie nach der +29. Minute unter einer Kombination von Antihistaminika und Propanidid waren.
Nach der 60. Minute hatten alle Probanden sowohl Propanidid als auch H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten injiziert bekommen.

Sowohl die Probanden der Gruppe A als auch der Gruppe B zeigten während des gesamten Versuchsverlaufs ein sehr ähnliches Verhalten, was die Blutdruckwerte und die Herzfrequenz anbelangte.
Während sich nach Gabe von Atropin, Placebo (NaCl) und H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten und die Werte denen der Ausgangssituation entsprachen, kam es sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Propanididinjektion zu einem deutlichen Blutdruckabfall und einer Herzfrequenzerhöhung.
Der Kreislaufeffekt des Propanidids setzte generell innerhalb einer Minute ein und klang innerhalb von 10 Minuten restlos ab.

An anaphylaktoiden Symptomen als klinische Nebenwirkungen wurden eine Rötung des Gesichts oder des Oberkörpers, Druckgefühle in Magen, Brust oder Kopf, Hitzewallung, Herzklopfen oder andere deutliche Mißempfindungen registriert.
Lediglich bei den Probanden der Gruppe A zeigte sich eine auffallende Häufung von Rötungserscheinungen. Alle anderen Symptome traten bei beiden Gruppen etwa gleich häufig auf.
Auch das Auftreten myoclonischer Reaktionen nach der ersten und der zweiten Propanididgabe waren in beiden Gruppen etwa gleich. Nach der zweiten Injektion aber kam es in beiden Gruppen zu mehr als doppelt so häufigen Myocloni.

Der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Wirkung des Placebo (NaCl) und der H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten zeigt, daß große Ähnlichkeiten bestehen.
Die vorliegende Arbeit machte deutlich, daß durch die Kombination von H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten und Propanidid keine nennenswerten Beeinträchtigungen der Versuchspersonen während und nach Beendigung des Versuches festzustellen waren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

32 Versuchspersonen wurden auf zwei Gruppen verteilt. Entsprechend einem Randomisierungsplan erhielt die erste Gru-pe in folgender Reihenfolge Placebo (NaCl) - Propanidid - H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten - Propanidid, die zweite Gruppe bakam H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten - Propanidid - Placebo (NaCl) - Propanidid injiziert.
Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihrere Kreislaufreaktionen, zentralen Veränderungen und allgemeinen klinischen Nebenwirkungen miteinander verglichen.

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, inwieweit die Kombination der einzelnen Medikamente Kreislaufreaktionen und allgemeine klinische Nebenwirkungen hervorruft.
Die Feststellung solcher Veränderungen erfolgte durch Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie Beobachtung und Befragung der Probanden in festgelegten Zeitabständen während des Versuches.

Es zeigte sich, daß nach Gabe von Placebo (NaCl) wie auch H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten keine signifikanten Unterschiede zuwischen den beiden Gruppen auftraten und die gemessenen Werte denen der Asugangssituation zu Versuchsbeginn entsprachen. Sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Propanididinjektion kam es aber zu einem deutlichen Blutdruckabfall und einer Herzfrequenzsteigerung. Die Kreislaufwirkung des Propanidids setzte generell rasch ein und klang innerhalb von 10 Minuten restlos ab.
An allgemeinen klinischen Nebenwirkungen wurden Hautrötungen, Druckgefühle, Hietzewallungen, Herzklopfen und andere deutliche Mißempfindungen erfaßt. Diese Symptome traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf, lediglich die Probanden er ersten Gruppe zeigten öfter Hautrötungen.
Auch die Rate der myoclonischen Reaktionen war in beiden Gruppen etwa gleich, nach der zweiten Propanididinjektion aber doppelt so häufig wie nach der ersten.

Beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Wirkung des Placebo (NaCl) und der H_1- und H_2-Rezeptorantagonisten hat sich gezeigt, daß keine nennenswerten Unterschiede auftraten.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BECK, L. — Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum Propanidid in der Geburtshilfe. Anaesth. Wiederbel. 4, 223 (1965). Heidelberg-Berlin-New York: Springer

2. BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, C.J.; GANELLIN, C.R.; PARSONS, E.M. — Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. Nature 236, 385 (1972)

3. BRIMBLECOMBE, R.M.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, G.J.; EMMETT, J.C.; GANELLIN, C.R.; PARSONS, M.E. — Cimetidine - a nonthiourea H_2-receptor antagonist J.Int.Med. Res. 3, 86 (1975)

4. DANNEMAN, H.; LÜBKE, P. — Komplikationen während Narkosen mit Epontol^R. Zschr. prakt. Anaesth. Wiederbelebung 4, 273 (1970)

5. DOENICKE, A.; KUGLER, J. — Die narkot. Wirkung von Propanidid im klin. Experiment Med. Klinik 61, 257 (1966)

6. DOENICKE, A.; KUGLER, J.; KALMAR, L.; BEZECNY, H.; LAUB, M.; SCHMIDINGER, K.; SLAWIK, B. — Klinisch - experimentelle Untersuchungen mit Propanidid Anaesthesist 22, 255-262 (1973)

7. DOENICKE, A.
LORENZ, W.
Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktionen bei Narkosen. Biochemische und klin. Aspekte Anaesthesist 19, 413-417 (1970)

8. DOENICKE, A.
LORENZ, W.
BEIGL, R.
BEZECNY, H.
UHLIG, G.
KALMAR, L.
PRAETORIUS, B.
MANN, G.
Histamine release after intrvenous application of short-acting hypnotics: A comparison of etomidate, althesin (CT 1341) and propanidid. Br.J.Anaesth. 45, 1097 (1973)

9. HAHN, F.
Wirksamkeit und Wirkungsgrenzen der Antihistaminika bei allergischen Erkrankungen. Dtsch. Ärtzeblatt 9, 575 (1979)

10. KRÜGER, H.W.
Anaphylaktischer Schock nach Epontol^{R}-Narkosen, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 30, 37 (1970)

11. KUSCHINSKY, G.
LÜLLMANN, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Thieme Verl. Stuttgart (1972)

12. LORENZ, W.
DOENICKE, A.
Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch intravenöse Narkosemittel und Muskelrelaxantien, Anaesthesie und Wiederbelebung 74, 179 (1973)

13. LORENZ, W.
Histamin und H_2-Rezeptorantagonisten, Ther. Ggw. 116, 1624 (1977)

14. LORENZ, W.
DOENICKE, A.
THERMANN, M.
Spezielle Gesichtspunkte von Allergie und Anaphylaktoidie bei den in der Narkose verwendeten Pharmaka. Wiss. Informat. Fresenius-Stiftung 1, 135 (1976)

15. LORENZ, W.
DOENICKE, A.
FEIFEL, G.
MESSMER, K.
MEYER, R.
BENESCH, L.
BARTH, H.
KUSCHE, J.
HUTZEL, M.
WERLE, E.
Histamine release in man by propanidid (Epontol^{R}), gelatin (Haemaccel^{R}) histalog, pentagastrin and insulin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm. 266, 396 (1970)

16. LORENZ, W.
DOENICKE, A.
DITTMANN, J.
HUG, P.
SCHWARZ, B.
Anaphylaktoide Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen
Anaesthesist 26, 644 (1977)

17. MANZ, R.
FRANK, G.
Zur Frage allergischer Reaktionen nach Epontol^{R}
Anaesthesist 28, 223 (1969)

18. MITTENECKER, E.
Planung und statistische Auswertung von Experimenten, S.47
Wien Deutiche (1970)

19. THERMANN, M.
LORENZ, W.
SCHMAL, A.
SCHINGALE, F.
DORMANN, P.
HAMELMANN, H.
Alterations in the circulatory system of anaesthesized dogs following administration of histamine and histamine H_1- and H_2-receptor antagonists in relation to plasma histamine levels.
Agents Actions 5, 450 (1975)

20. WATKINS, J.
UNDOON, S.
TAUSSIG, P.E.

Mechanismus of adverse response to intravenous agents in man in Adverse Response to intravenous Drugs London (1978)

Anhang

Werte des systolischen Blutdrucks nach Propanidid

Gruppe A: NaCl-Propanidid-H_1-H_2-Rezeptorantagonisten-Propanidid

Lfd.Nr.	Vp.	t(min)	-15	0	10	30	31	32	33	40	60	70	90	91	92	93	100
1	1		120	120	120	85	85	95	105	120	120	125	90	95	105	110	115
2	2		110	110	110	100	100	100	100	110	110	120	100	100	100	110	120
3	4		110	120	115	95	100	105	105	110	115	115	105	110	110	110	120
4	6		125	120	120	110	110	110	110	120	110	110	90	90	95	100	110
5	7		100	95	100	80	80	85	85	95	100	105	70	70	70	80	100
6	11		115	110	110	85	95	100	100	115	110	115	95	95	100	105	120
7	12		115	115	120	105	115	115	115	120	120	125	100	110	110	110	110
8	15		125	125	125	85	125	125	125	135	135	135	140	145	150	145	140
9	18		120	115	115	85	85	90	95	115	110	115	85	85	90	95	115
10	19		110	105	105	85	85	95	95	105	110	105	90	95	95	100	105
11	22		110	105	100	80	80	80	90	100	110	105	75	75	80	85	100
12	24		115	110	110	90	90	85	100	90	105	100	90	100	80	95	105
13	27		100	95	95	75	75	90	90	105	95	100	95	90	90	95	105
14	29		110	105	100	95	100	95	100	110	115	110	95	100	95	100	115
15	31		110	105	105	90	85	80	95	105	105	105	90	85	90	100	105
16	32		120	110	105	90	100	100	105	115	110	115	90	90	95	110	115

Tabelle 4

Registrierte Werte des systolischen Blutdrucks zu verschiedenen Zeitpunkten der

Werte des systolischen Blutdrucks nach Propanidid

Gruppe B: H_1-H_2-Rezeptorantagonisten-Propanidid-NaCl-Propanidid

Lfd.Nr.	Vp.	t(min)	-15	0	10	30	31	32	33	40	60	70	90	91	92	93	100
1	3		115	115	110	90	100	100	105	110	110	115	100	100	105	105	115
2	5		115	115	115	110	100	100	100	100	110	110	100	105	105	105	105
3	8		125	120	120	90	95	95	100	110	120	120	105	105	105	105	110
4	9		115	115	120	95	95	100	100	120	120	115	85	85	85	85	110
5	10		115	115	120	110	110	110	115	115	115	110	90	90	110	110	110
6	13		120	125	125	95	105	110	115	125	120	120	90	90	100	120	125
7	14		130	130	125	105	115	115	115	125	125	130	95	100	110	115	130
8	16		115	120	120	85	85	95	95	110	110	115	80	85	85	90	110
9	17		105	105	110	75	80	80	100	110	105	110	85	95	105	105	110
10	20		140	150	150	135	160	160	165	160	155	165	130	135	140	155	150
11	21		120	125	120	95	100	105	110	120	125	120	80	80	80	80	105
12	23		110	105	110	110	115	110	110	105	105	105	100	105	110	100	110
13	25		100	105	100	70	70	80	85	95	100	105	85	75	85	90	95
14	26		120	115	115	90	105	105	115	110	110	110	80	80	100	100	115
15	28		120	120	115	100	100	95	115	110	110	105	100	90	100	110	100
16	30		105	100	100	90	80	95	105	110	100	100	90	100	90	90	100

Tabelle 5

Registrierte Werte des systolischen Blutdrucks zu verschiedenen Zeitpunkten der Probanden der Gruppe B (zuerst H_1-H_2-Rezeptorantagonisten)

Herzfrequenzveränderungen nach Propanidid

Gruppe A: NaCl-Propanidid-H_1-H_2-Rezeptorantagonisten-Propanidid

Lfd.Nr.	Vp.	t(min.) -15	0	10	30	31	32	33	40	60	70	90	91	92	93	100
1	1	80	68	68	116	112	96	90	72	72	76	112	112	90	86	72
2	2	80	75	69	100	100	93	88	74	78	72	111	108	98	96	74
3	4	69	69	74	118	109	107	94	66	85	82	121	118	98	91	73
4	6	60	80	77	108	100	98	99	85	85	90	108	102	104	108	89
5	7	77	59	60	112	106	102	100	66	84	81	126	124	118	113	78
6	11	73	66	62	116	97	82	81	65	59	67	114	111	89	93	59
7	12	49	52	55	98	75	90	76	63	64	55	95	92	86	95	56
8	15	75	72	77	150	113	77	96	88	83	89	117	100	88	92	90
9	18	65	60	65	96	94	90	63	59	62	60	100	104	94	73	61
10	19	61	48	55	99	78	90	67	56	56	59	104	95	75	76	55
11	22	53	72	54	120	115	103	84	53	71	69	120	120	94	108	53
12	24	61	68	77	120	113	106	81	68	70	61	122	115	106	91	65
13	27	69	48	57	99	106	86	75	54	63	60	97	93	78	62	63
14	29	59	56	55	114	106	98	100	66	64	60	120	96	106	98	55
15	31	64	44	43	103	94	98	84	47	54	57	112	94	97	79	51
16	32	80	76	77	123	117	101	90	74	77	78	122	101	90	88	80

Tabelle 6

Registrierte Herzfrequenzwerte zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Probanden der Gruppe A (zuerst NaCl)

Gruppe B: H_1-H_2-Rezeptorantagonisten-Propanidid-NaCl-Propanidid

Lfd.Nr.	Vp.	t(min)	-15	0	10	30	31	32	33	40	60	70	90	91	92	93	100
1	3		50	47	45	93	89	81	79	65	51	48	88	84	86	74	58
2	5		70	67	70	104	80	83	76	67	75	59	110	107	89	57	70
3	8		81	73	74	104	102	97	87	74	72	76	110	108	111	93	66
4	9		63	81	82	108	95	96	95	85	81	77	109	100	108	100	79
5	10		70	75	70	107	114	90	95	77	70	69	132	130	122	119	64
6	13		78	67	65	110	99	95	85	71	72	76	130	126	127	60	66
7	14		62	76	69	100	99	91	86	70	75	77	110	105	110	90	72
8	16		70	68	80	96	95	92	98	75	68	72	109	102	96	87	71
9	17		80	78	79	128	120	116	92	72	71	78	130	119	100	90	70
10	20		82	95	89	145	114	102	99	103	120	113	125	113	93	90	100
11	21		82	78	89	120	118	103	97	78	76	80	128	125	118	113	82
12	23		52	47	47	109	106	90	87	43	44	50	101	90	72	59	52
13	25		64	80	86	115	110	99	108	69	85	68	108	118	87	89	66
14	26		61	82	78	120	107	100	90	68	78	61	115	104	108	97	70
15	28		64	72	79	108	128	109	99	72	68	64	99	106	90	80	64
16	30		77	84	83	101	118	96	88	69	67	70	11&	112	119	108	61

Tabelle 7
Registrierte Herzfrequenzwerte zu verschiedenen Zeitpunkten bei den Probanden der Gruppe B (zuerst H_1-H_2-Rezeptorantagonisten)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.A.DOENICKE für die freundliche Überlassung des Themas, vor allem aber für die Unterstützung und die freundliche und ständige Beratung bei der Bearbeitung danken.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Dr.B.GROTE für die freundliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche sowie Frl.B.SCHWARZ und Frl.E.REICHERT bei deren Vorbereitung.

LEBENSLAUF

Franz S.W. Heistracher, geboren am 6.Dezember 1950 in Teisendorf, Lkrs. Berchtesgadener Land, als Sohn des Brauereiaußendienstleiters und Ökonomieverwalters Franz Heistracher und seiner Frau Maria, geborene Kain.

1957 - 1961	Besuch der Volksschule in Teisendorf
1961 - 1971	Besuch des Chiemgau-Gymnasiums in Traunstein
19.06.1971	Reifeprüfung
13.10.1971	Beginn des Studiums der Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
17.04.1972	Wechsel des Studienfaches und Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
12.10.1972	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
07.10.1974	Zahnärztliche Vorprüfung
07.12.1977	Zahnärztliche Prüfung
20.12.1977	Bestallung als Zahnarzt
1978 - 1979	Assistentenzeit als Stabsarzt bei der Bundeswehr in Fürstenfeldbruck